

厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・
診療ガイドライン作成事業」研究班2016年度班会議・
厚生労働省「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究」
研究班2016年度班会議・
第20回強皮症研究会議
(SSc, Scleroderma Study Conference)
合同会議プログラム

日 時：平成29年1月14日(土) 午前9時30分～午後5時15分

場 所：アステラス製薬(株) 本社別館8F

東京都中央区日本橋室町2-3-1

当日連絡先：080-2963-8602 事務局長 濱口 儒人

厚生労働省研究班事務局：〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1
熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学
Tel：096-373-5233
Fax：096-373-5235
E-mail：kumamoto.kyohisho@gmail.com

強皮症研究会議事務局：〒920-8641 金沢市宝町13-1
金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学
Tel：076-265-2343
Fax：076-234-4270
E-mail：scleroderma@med.kanazawa-u.ac.jp

参加費・会費：3,000円

昼食の弁当代：1,000円

懇親会費：2,000円

連絡事項

- 1) 厚生労働省の強皮症班会議の演題には、演題番号の前に○印をつけてあります。これらの演題の論文発表の際には、「厚生労働省：Ministry of Health, Labour and Welfare」(または「厚生労働科学研究費補助金及び委託費：Health and Labour Sciences Research Grants」)から、「難治性疾患等政策研究事業及び難治性疾患実用化研究事業：Research on intractable diseases」のgrantを受けたことをご記載下さいますようお願い申し上げます。
- 2) 講演時間は7分以内、討論時間は3分です。多数の演題のため、発表時間厳守でお願いします。全てPCでの発表となります。詳細についてはプログラムの最後をご覧ください。
- 3) 昼食としてお弁当を1,000円にてご用意いたします。お手数ですが、別添致しましたFAX用紙にて1施設当たりのお弁当の注文数、注文される全員のご氏名をご連絡下さい。
- 4) 会終了後、懇親会を予定しております。お手数ですが、別添致しましたFAX用紙にて1施設当たりの研究会及び懇親会の出欠、出席される全員のご氏名をご連絡下さい。



- 東京メトロ銀座線・半蔵門線
三越前駅 A6出口より徒歩約3分
- JR総武快速線
新日本橋駅 ⑤番出口より徒歩5分
- JR山手線・京浜東北線・中央快速線
神田駅 東口より徒歩15分

厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・
 診療ガイドライン作成事業」研究班2016年度班会議・
 厚生労働省「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究」研究班2016年度班会議・
 第20回強皮症研究会議 (SSc, Scleroderma Study Conference) 合同会議

アステラス製薬本社別館 (8F)	
9:30~9:35 オープニング・リマーク 尹 浩信	
9:35~9:40 厚生労働省健康局疾病対策課・課長御挨拶	
9:40~9:50 ACRレポート 藤本 学 【尹 浩信】	
9:50~10:40 ワークショップ I (1~5) 【山本俊幸】 【桑名正隆】	
10:40~11:20 ワークショップ II (6~9) 【石川 治】 【長谷川稔】	
11:20~12:10 ワークショップ III (10~14) 【森田明理】 【藤本 学】	
12:10~13:10 昼 食	12:10~12:40 808号室 強皮症研究会議幹事会 (世話人)
	12:40~13:10 809号室 厚生労働科研打合せ会 (研究代表者・分担研究者)
13:10~13:50 一般演題 I (1~4) 【三森経世】 【遠藤平仁】	
13:50~14:40 一般演題 II (5~9) 【土屋尚之】 【川口鎮司】	
14:40~15:30 一般演題 III (10~14) 【高橋裕樹】 【後藤大輔】	
15:30~16:20 一般演題 IV (15~19) 【波多野将】 【小寺雅也】	
16:20~17:10 一般演題 V (20~24) 【田中住明】 【浅野善英】	
17:10~17:15 クロージング・リマーク 近藤啓文	
17:30~ 懇親会	

I. オープニング・リマーク (9:30~9:35)

研究代表者 尹 浩信 (熊本大皮膚病態治療再建学)

II. 厚生労働省健康局疾病対策課・課長からの御挨拶 (9:35~9:40)

III. ACR レポート (9:40~9:50)

座長 尹 浩信 (熊本大皮膚病態治療再建学)

藤本 学 (筑波大皮膚科)

IV. ワークショップ 強皮症の新規治療について (I) (9:50~10:40)

座長：山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

桑名正隆 (日本医大アレルギー膠原病内科)

○1. 当科における全身性強皮症に対する生物学的製剤の使用経験

高橋裕樹、鈴木知佐子、山本元久 (札幌医大免疫・リウマチ内科学)

第19回の本会で報告した生物学的製剤投与を受けた関節リウマチ合併強皮症4例含む5例について、その後の臨床経過を加え報告する。全例女性で多関節炎・間質性肺炎合併、抗CCP抗体陽性4例だった。全例、関節炎に対してtocilizumab (TCZ) を使用したところ、皮膚硬化・間質性肺炎の進行悪化は認められなかったが、5例中3例で関節症状のコントロールが不良となり、TNF阻害薬への変更を要した。

○2. トシリズマブは全身性強皮症患者における皮膚硬化、間質性肺病変、血管障害を改善する

深澤毅倫、吉崎 歩、江畑 慧、中村洸樹、山下尚志、三浦俊介、三枝良輔、杉田美樹、伊藤亜理紗、市村洋平、高橋岳浩、遠山哲夫、平林 恵、谷口隆志、住田隼一、赤股 要、宮寄美幾、浅野善英、佐藤伸一 (東京大皮膚科)

トシリズマブ(TCZ)は本邦で開発された抗IL-6受容体抗体である。全身性強皮症(SSc)においてTCZは、皮膚硬化と間質性肺病変に対して有用であることが報告されている。現在、SScに対するTCZの治験が本邦でも行われているが、我々はこ

れに先立ち、自主臨床試験を実施している。この研究から TCZ は SSc の皮膚硬化と間質性肺病変のみならず、血管障害に対しても有効であることが示唆されたので報告する。

3. 重症全身性強皮症に対する自家造血幹細胞移植

綾野雅宏¹、塚本 浩²、三苫弘喜¹、赤星光輝¹、有信洋二郎¹、赤司浩一¹、堀内孝彦³、新納宏昭⁴（¹九州大免疫・膠原病・感染症内科、²新小倉病院リウマチ科、³九州大別府病院内科、⁴九州大大学院医学研究院医学教育学講座）

近年欧米で重症全身性強皮症に対する自家造血幹細胞移植の有用性を示す RCT 結果が報告されているが、比較的多い治療関連死、前処置プロトコルの未確立が問題である。当院では 23 例に大量 IVCY 単独を前処置とした移植を施行し、治療関連死なく 5 年生存率 89% と良好な結果を得た。純化例では非純化例と比較して皮膚硬化および肺機能の改善が有意に優れていた。今後の本邦での保険収載を目指し先進医療の申請準備中である。

○4. 当科における強皮症合併間質性肺炎に対するリツキシマブの使用経験：医師主導臨床試験で対象とした 9 症例のまとめ

江畑 慧、吉崎 歩、深澤毅倫、中村洸樹、山下尚志、三浦俊介、三枝良輔、杉田美樹、伊藤亜理紗、市村洋平、高橋岳浩、遠山哲生、平林 恵、谷口隆志、住田隼一、赤股 要、宮寄美幾、浅野善英、佐藤伸一（東京大皮膚科）

強皮症では B 細胞の機能異常が知られており、リツキシマブは新たな治療薬として注目を集めている。ところが、本邦では未だまとまった症例数の報告はない。今回我々は医師主導臨床試験として 9 例の強皮症合併間質性肺炎患者を対象として、リツキシマブによる加療を行った。リツキシマブは呼吸機能を著明に改善させ、同時に皮膚硬化と末梢循環障害も改善した。リツキシマブは強皮症の新規治療薬として有望であると考えられたので報告する。

○5. 全身性強皮症合併肺高血圧症に対する治療効果に関する検討

田中住明、松枝 佑、田中知樹、廣畑俊成（北里大膠原病・感染内科）

当院で加療した右心カテで PAH の診断基準を満たした CTD-PAH 患者 117 人 (SSc 患者 54 人) を対象に、特異的 PAH 治療薬併用療法の効果を、心・肺病変、併用療法などを傾向スコアで調整し、死亡 HR で評価した。全体では併用療法は死亡 HR を有意に低下させた。層別解析で、MCTD や SLE などでは 0.22 (95%CI: 0.08-0.53)、

SSc でも 0.56 (0.23-1.27) であった。併用療法は MCTD や SLE の PAH には有意な効果をもたらすが、SSc では限局的であった。SSc-PAH では、この事に留意して併用療法を行うことが重要である。

V. ワークショップ 強皮症の新規治療について (II) (10:40~11:20)

座長：石川 治 (群馬大皮膚科)

長谷川稔 (福井大皮膚科)

○6. 強皮症に伴うレイノー現象に対する B 型ボツリヌス毒素局所注入の効果・安全性について：ランダム化単盲検容量比較試験による検討

関口明子¹、茂木精一郎¹、山田和哉¹、上原顕仁¹、伊達佑生²、中村哲也²、石川治¹ (¹群馬大皮膚科、²群馬大臨床試験部)

レイノー現象をもつ強皮症患者に対して B 型ボツリヌス毒素局所注入の効果を検討した。45 人の患者を無投与群、および B 型毒素を 250, 1000, 2000 単位注入する 4 群に無作為化割り付けした。レイノー症状の重症度と痛み・痺れは、1000, 2000 単位群において、無投与群、250 単位群と比べて有意に改善し、投与 12 週間後まで効果が得られた。皮膚温度や指尖部潰瘍も有意に改善した。重大な副作用はみられず、有効性・安全性が示唆された。

○7. 強皮症の硬化部位に対する UVA1 療法の波長特性の検討

益田秀之、鳥居 寛、森田明理 (名古屋市立大皮膚科)

UVA1 療法は 340~400nm の紫外線を使用した治療法で、全身性強皮症の皮膚硬化に対する有用性が、私たちのグループを含め、海外からも報告されている。我々は、UVA1 領域の中でも特定波長の光照射により、matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) が優位に亢進していることを見出した。さらに、皮膚硬化に関連した遺伝子について CAGE 法により網羅的な解析を実施、波長特性を検討した結果を報告する。実際の機器開発を進める予定である。

○8. 全身性強皮症による指尖潰瘍に対するボセンタンの安全性と忍容性の評価：多施設共同前向きオープン臨床治験

濱口儒人¹、住田孝之²、川口鎮司³、尹 浩信⁴、田中住明⁵、浅野善英⁶、茂木精一郎⁷、桑名正隆⁸、遠藤平仁⁹、竹原和彦¹ (¹金沢大皮膚分子病態学、²筑波大医

学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）、³東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、⁴熊本大皮膚病態治療再建学、⁵北里大膠原病・感染内科、⁶東京大皮膚科、⁷群馬大皮膚科、⁸日本医大アレルギー膠原病内科、⁹東邦大医療センター大森病院膠原病科)

指尖潰瘍を有するあるいは既往のある全身性強皮症患者 28 例を対象に、ボセンタンの安全性と忍容性について検討した。肝機能障害は 42.9%、末梢性浮腫は 14.3% にみられた。肝機能障害と服用量に相関はなかった。薬剤に関連した有害事象により試験を中止したのは 4 例で、肝機能障害が 3 例、心嚢液貯溜が 1 例だった。ボセンタンを投与する際は、定期的な採血による肝機能のモニタリングと体液貯留に注意が必要と考えられた。

○9. 全身性強皮症の末梢循環障害に対するボセンタンの投与経験

澤田知佐、濱口儒人、松下貴史、竹原和彦（金沢大皮膚分子病態学）

全身性強皮症の皮膚潰瘍の治療及び予防において、ボセンタンを投与した 58 症例について検討した。男性 10 例、女性 48 例で投与開始時の平均年齢は 59 歳、diffuse 型が 38 例、limited 型が 20 例だった。ボセンタン投与前後でレイノー・スコアは 13.9 ± 2.2 から 12.2 ± 3.3 へ有意に改善した ($p < 0.05$)。有意差はなかったものの、潰瘍数は 0.8 ± 1.1 個から 0.5 ± 0.9 個へ減少した。肝障害が 12 例 (21%)、浮腫が 4 例 (7%) にみられた。

VI. ワークショップ 強皮症の新規治療について (III) (11:20~12:10)

座長：森田明理（名古屋市立大皮膚科）

藤本 学（筑波大皮膚科）

○10. サイトカイン阻害剤による間質性肺炎病態抑制能の検討

瀬川誠司¹、後藤大輔^{1,2}、飯塚 晃¹、松本 功¹、住田孝之¹（¹筑波大医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）、²筑波大茨城県地域臨床教育センター）

現在までに、ブレオマイシン誘導間質性肺炎モデルを使用して、肺線維化に対する IL-6 および TNF- α 阻害剤の有用性が示されてきた。今回、ヒトの活動期の間質性肺炎像に近いとされる、Interleukin (IL)-2 と IL-18 によって肺間質に細胞浸潤が誘導されるモデルを用いて、IL-6 受容体阻害剤、TNF- α 受容体阻害剤投与における間質性肺炎病態への効果を解析した。

○11. Anti-CX3CL1 monoclonal antibody therapy or CX3CR1 deficiency inhibits skin fibrosis in bleomycin-induced scleroderma model

Vu Huy Luong¹、知野剛直¹、尾山徳孝¹、長谷川稔¹、小原 隆²、久保井良和³、待永明仁³、小笠原秀晃³、池田わたる³、今井俊夫³ (¹福井大皮膚科、²エーザイ株式会社、³株式会社カン研究所)

We previously reported that expression of CX3CL1 (fractalkine) and its unique receptor, CX3CR1 was augmented in patients with systemic sclerosis. Administration of anti-CX3CL1 mAb or CX3CR1 deficiency significantly ameliorated the skin thickness and dermal collagen accumulation induced by bleomycin. Anti-CX3CL1 mAb administration resulted in a tendency of protection and/or reorganization of the injured microvasculature in bleomycin-injected skin. Blockade of the CX3CL1/CX3CR1 pathway can ameliorate the skin fibrosis and vascular injury in bleomycin-induced scleroderma model. Anti-CX3CL1 mAb therapy could be a novel approach for fibrotic skin disorders such as systemic sclerosis.

○12. A novel small compound HPH-15 ameliorates bleomycin-induced fibrosis of the skin and lungs in mice

Vu Huy Luong¹、知野剛直¹、尾山徳孝¹、長谷川稔¹、藤田美歌子²、岡本良成³、大塚雅巳³、尹 浩信⁴ (¹福井大皮膚科、²熊本大創薬研究センター、³熊本大大学院生命科学研究部、⁴熊本大皮膚病態治療再建学)

We newly synthesized Histidine-Pyridine-Histidine (HPH) derivatives and discovered HPH-15 that antagonizes TGF- β /Smad signaling. The oral administration of HPH-15 dose-dependently suppressed the bleomycin-induced inflammation and fibrosis of the mouse skin and lungs, with inhibition of accumulated M2 macrophages in the regional tissue. Messenger RNA levels of Fli1 and KLF-5, the transcription factors that repress collagen synthesis, were significantly augmented by the treatment. No apparent adverse effect was found through the study. This drug is a potential candidate for clinical trials in fibrotic skin disorders such as systemic sclerosis.

○13. アプレミラストの強皮症皮膚硬化に対する線維化抑制効果

樋口智昭、川口鎮司、高木香恵、栃本明子、市村裕輝（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

PDE4 阻害薬であるアプレミラストは、乾癬性関節炎において関節炎抑制作用を示し、FDA の承認を受けている。我々はその作用機序から、アプレミラストが抗炎症作用のみならず抗線維化作用を有するのではないかと推察した。強皮症皮膚線維芽細胞にアプレミラストを添加したところ、線維化マーカーの発現低下が認められた。さらに、ブレオマイシン誘導性皮膚硬化に対しアプレミラストを投与したところ、皮膚硬化が抑制された。

○14. ブレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルを用いた PAI-1 阻害薬の抗線維化効果の検討

石川真郷¹、山本俊幸¹、岡 晃²、宮田敏男³（¹福島県立医大皮膚科、²東海大総合医学研究所、³東北大分子病態治療学）

ブレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルマウスを用いて、PAI-1（Plasminogen Activator Inhibitor-1）阻害薬の皮膚硬化抑制の有無を検討した。マウス背部に週5日4週間ブレオマイシン（500 μ g/ml）100 μ l 皮内注を行い、PAI-1 阻害薬（1, 20, 200mg/kg）を経口投与した。組織学的に線維化は抑制されず、コラーゲン定量分析でも有意差は見られなかった。

昼食 (12:10~13:10)

VII. 一般演題 (I) (13:10~13:50)

座長：三森経世（京都大免疫膠原病内科）

遠藤平仁（寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科）

○1. 全身性強皮症におけるオートファジーの関与

森 龍彦¹、岡田智子¹、山本俊幸¹、田村直輝²、和栗 聡²（¹福島県立医大皮膚科、²福島県立医大解剖学組織学講座）

オートファジーは細胞内で引き起こされる自食作用であり、飢餓状態やストレス下で誘導され、細胞内成分を自己消化し栄養源を確保する仕組みと考えられている。

ブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスの皮膚組織と肺組織、全身性強皮症患者の皮膚組織をそれぞれオートファジーマーカーの LC3 抗体を用いて染色した。現在染色結果を検討中だが、強皮症の皮膚硬化におけるオートファジーの関与を考察する。

○2. Mechanisms of ATP-induced IL-6 production in systemic sclerosis fibroblasts.

Buddhini Perera、茂木精一郎、関口明子、藤原千紗子、石川 治 (群馬大皮膚科)

The aim of this study was to elucidate the role of ATP in skin fibrosis in SSc. ATP enhanced IL-6 production more significantly in SSc fibroblasts than in normal fibroblasts. P2 receptor antagonist inhibited ATP-induced IL-6 production and phosphorylation of p38 in SSc fibroblasts. ATP-induced IL-6 production was inhibited by p38 inhibitor, suggesting that ATP-induced phosphorylation of p38 via P2 receptor enhances IL-6 production in SSc fibroblasts. These results suggest that vasculopathy-induced hypoxia and oxidative stress might enhance ATP release in the dermis in SSc, and ATP might contribute to the skin fibrosis via potentiation of IL-6 and collagen type I production from fibroblasts in SSc.

○3. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスの皮膚線維化における CD103 陰性真皮樹状細胞の役割

三浦俊介、浅野善英、三枝良輔、山下尚志、谷口隆志、高橋岳浩、市村洋平、遠山哲夫、吉崎 歩、門野岳史、佐藤伸一 (東京大皮膚科)

皮膚線維化は全身性強皮症に生じる重要な病態の一つであり、免疫異常の関与が示唆されている。過去にその病態における T 細胞、B 細胞、マクロファージの関与は検討されているが、樹状細胞の役割については未だ不明である。そこで、樹状細胞の機能を制御する鍵分子である CD103 に注目し、*Cd103^{-/-}*マウスを用いてブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスを作成し、皮膚線維化の病態における樹状細胞の役割について検討した。

○4. KLF5、Fli1 二重ヘテロ欠損マウスの創傷治癒に関する解析

中村洸樹¹、浅野善英¹、平林 恵¹、三浦俊介¹、山下尚志¹、三枝良輔¹、市村洋平¹、高橋岳浩¹、遠山哲夫^{1,2}、谷口隆志¹、吉崎 歩¹、Maria Trojanowska²、永井良三³、佐藤伸一¹ (¹東京大皮膚科、²Arthritis Center, Boston University School of

Medicine、³自治医大)

我々は、転写因子 Fli1 および KLF5 の発現が強皮症皮膚線維芽細胞では epigenetic な機序を介して抑制されていることや、これら転写因子の二重ヘテロ欠損マウスが強皮症の主要病態を自然発症することを報告してきた。追加検討により、同マウスでは創傷治癒が遅延しており、angiogenesis および vasculogenesis の異常からなる血管障害が背景にあることが判明したので、その詳細を報告する。

VIII. 一般演題 (II) (13:50~14:40)

座長：土屋尚之（筑波大分子遺伝疫学）

川口鎮司（東京女子医大属膠原病リウマチ痛風センター）

○5. 慢性移植片対宿主病モデルマウスにおける細胞傷害性 T 細胞由来インターフェロン γ の皮膚線維化への役割

齊藤明允、沖山奈緒子、久保田典子、渡辺 玲、石塚洋典、藤本 学（筑波大皮膚科）

ケラチン 14 プロモーター下卵白アルブミン (OVA) トランスジェニックマウスに、OVA 特異的 T 細胞受容体を持つ OT-I 細胞を養子移入すると、移植片対宿主病様の皮膚苔癬反応ののちに皮膚硬化を発症する。IFN γ -KO OT-I 細胞を移入した場合、真皮厚、ヒドロキシプロリン含量、 α SMA 陽性細胞数の解析では、野生型 OT-I 細胞移入時より有意に線維化が抑制され、IFN γ は線維化促進作用があると考えられた。

○6. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスにおける Effector B 細胞ならびに Regulatory B 細胞の役割についての検討

松下貴史¹、濱口儒人¹、長谷川稔²、藤本 学³、竹原和彦¹（¹金沢大皮膚分子病態学、²福井大皮膚科、³筑波大皮膚科）

B 細胞は長らく抗体産生能が主に解析されてきたが、サイトカイン産生細胞としての機能が近年注目され始めた。IL-10 産生 Regulatory B 細胞は、免疫・炎症反応を抑制する一方、IL-6 産生 Effector B 細胞は促進する役割を有する。B 細胞特異的 IL-6 欠損ないしは IL-10 欠損マウスに強皮症モデルを誘導したところ、IL-6 欠損マウスでは線維化の減弱、IL-10 欠損マウスでは増強が認められた。

○7. HLAクラスIIと強皮症

古川 宏^{1, 2}、岡 笑美^{1, 2}、川崎 綾¹、島田浩太³、杉井章二³、松下貴史⁴、橋本篤²、小宮明子²、福井尚志²、小林幸司⁵、長田 侑⁵、井畑 淳⁵、近藤裕也⁶、永井立夫⁷、瀬戸口京吾⁸、岡本明子⁹、岡本 享¹⁰、千葉実行¹¹、末松栄一¹²、河野 肇⁹、片山雅夫¹³、廣畑俊成⁷、住田孝之⁶、右田清志¹⁴、長谷川稔¹⁵、藤本 学¹⁶、佐藤伸一¹⁷、長岡章平⁵、竹原和彦⁴、當間重人²、土屋尚之¹ (筑波大分子遺伝疫学、²国立病院機構相模原病院臨床研究センター、³東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科、⁴金沢大皮膚分子病態学、⁵横浜南共済病院膠原病リウマチ内科、⁶筑波大医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)、⁷北里大膠原病・感染内科、⁸がん・感染症センター都立駒込病院膠原病科、⁹帝京大内科、¹⁰国立病院機構姫路医療センターリウマチ科、¹¹国立病院機構盛岡病院リウマチ科、¹²国立病院機構九州医療センター膠原病内科、¹³国立病院機構名古屋医療センター膠原病内科、¹⁴国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター、¹⁵福井大皮膚科、¹⁶筑波大皮膚科、¹⁷東京大皮膚科)

日本人ではHLA-DRB1*15:02, DQB1*05:01とSScとの関連が報告されているが、疾患抑制性アレルについての報告はほとんどない。SSc 463例と健常人413人で関連解析を行ったところ、SScではDRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, DPB1*02:01 の頻度が少なく、DRB1*13:02は膠原病に共通した疾患抑制性アレルであることが示唆された。

8. 全身性強皮症(SSc)における血漿マイクロパーティクル(MP)の組成

坂田康明¹、安岡秀剛¹、竹内 勤¹、桑名正隆^{1, 2} (慶應義塾大リウマチ内科、²日本医大アレルギー膠原病内科)

血漿MPは様々な細胞に由来し、病態の反映、関与が指摘されている。血漿MPの由来細胞の組成をSSc 17例、関節リウマチ(RA) 20例、健常人 13例で比較検討した。その結果、血小板由来MPがいずれの群でも最も比率が高かったが、SScでは健常人、RAと比較し、血管内皮細胞由来MPの比率が有意に高値であった。一方RAでは免疫担当細胞由来MPの比率が健常人と比較し高く、SScも同様の傾向があった。

○9. 全身性強皮症における皮膚組織および血清CD27発現の検討

牧野貴充、神人正寿、本多教稔、梶原一亨、尹 浩信(熊本大皮膚病態治療再建学)

全身性強皮症患者の病変部皮膚組織中のリンパ球に多数のCD27陽性細胞を認めた。限局皮膚硬化型(1cSSc)と比較し、びまん皮膚硬化型(dcSSc)においてCD27

は有意に高発現していた。さらに lcSSc と比較し、dcSSc において血清中可溶性 CD27 は有意に高発現していた。強皮症患者間の比較で sCD27 高値群は、dcSSc に多く、皮膚硬化が高度で、石灰沈着症の合併が少ない結果であった。

IX. 一般演題 (III) (14:40~15:30)

座長：高橋裕樹（札幌医大消化器・免疫・リウマチ内科）

後藤大輔（筑波大茨城県地域臨床教育センター）

○10. 強皮症における fibrin related marker、ADAMTS13、von Willebrand factor (VWF)、VWFpp の検討

波部幸司¹、和田英夫²、明田智子¹、日高良子¹、津田憲志郎¹、欠田成人¹、山中恵一¹、水谷 仁¹（¹三重大皮膚科、²三重大検査医学）

膠原病群では、疾患活動性や凝固線溶亢進に伴う D-dimer の上昇等を認める。強皮症を含めた膠原病群での、D-dimer や Soluble Fibrin などの fibrin related marker、thrombomodulin について検討した。同時に ADAMTS13、von Willebrand factor (VWF)、VWFpp を血小板血栓、血管内皮障害、臓器障害等との関連の観点から検討した。

○11. 全身性強皮症におけるエクソソームの発現とその機能

中村香代、神人正寿、福島 聡、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

エクソソームは様々な細胞から放出され内部に蛋白や脂質・核酸を内包し、近年細胞間コミュニケーションツールとして注目されている。強皮症皮膚由来線維芽細胞においては、正常細胞と比較してエクソソーム発現が増加していた。また、強皮症線維芽細胞の培養液中のエクソソームは正常細胞において I 型コラーゲンの発現を増加させたが、その機序として強皮症のエクソソームに含有される microRNA の変化が考えられた。

○12. 全身性強皮症における血清 Periostin の多変量解析

山口由衣¹、白井雄一郎²、小野純也^{3,4}、川口鎮司⁵、出原賢治³、桑名正隆²、相原道子¹（¹横浜市立大皮膚科、²日本医大リウマチ膠原病内科、³佐賀大分子生命科学講座、⁴シノテスト、⁵東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

今回我々は、SSc 385 例における血清ペリオスチン値の単変量および多変量解析を施行した。血清ペリオスチンは、dcSSc、短い罹病期間、mRSS 上昇、抗 Sc170 抗

体、抗 RNAPIII 抗体陽性例で有意に上昇していた。また、多変量解析では、ペリオスチンの上昇は、間質性肺疾患、手指潰瘍、肺高血圧、消化器病変、心病変に関して独立した関連因子であることが示された。さらに、ペリオスチン値の経時的変化は mRSS と有意な相関を示した。

13. 全身性強皮症における YKL-40 の意義

古川哲也、松井 聖、北野将康、横山雄一、関口昌弘、東 直人、佐野 統
(兵庫医大内科学リウマチ・膠原病科)

YKL-40 は血管新生や炎症、組織リモデリング等の際に誘導されるキチナーゼ様蛋白で、全身性強皮症(SSc)に関する報告は少なく、SSc 患者 77 名で血中 YKL-40 値を検討した。SSc 患者で YKL-40 は上昇し、間質性肺炎や肺動脈性肺高血圧症合併でより上昇傾向だった。免疫組織学的検討で真皮浅層の毛細血管が染色され、YKL-40 は SSc 診断や血管病変に関連した合併症診断に有用である可能性が示唆された。

14. 全身性強皮症患者における血清可溶性 TIM-3 値の検討

千葉美紀、築場広一、中川秀己 (慈恵医大皮膚科)

TIM-3 は抗原非特異的な補助シグナル伝達を担う分子であり、Th1 細胞や Th17 細胞に発現し免疫反応に抑制的に働く。我々は全身性強皮症患者 62 人と健常人 26 人の血清可溶性 TIM-3 値を測定し、病態との関連について検討を行った。血清可溶性 TIM-3 値は全身性強皮症患者のなかでも特にびまん皮膚硬化型において高値を示し、皮膚硬化の重症度と正の相関を示し、心・腎病変を合併した症例で特に高値となった。

X. 一般演題 (IV) (15:30~16:20)

座長：波多野将 (東京大重症心不全治療開発講座)

小寺雅也 (地域医療機能推進機構中京病院皮膚科)

○15. 強皮症に伴う肺高血圧症における肺拡散能の経時的評価の意義

白井悠一郎¹、安岡秀剛²、田村雄一^{3,4}、竹内 勤²、桑名正隆^{1,2} (¹日本医大アレルギー膠原病内科、²慶應義塾大リウマチ内科、³慶應義塾大循環器内科、⁴国際医療福祉大三田病院心臓血管センター)

肺高血圧症 (PH) が疑われて右心カテーテル検査を受けた強皮症 (SSc) 26 例 (正

常肺動脈圧 11、境界域肺動脈圧 6、PH9) を対象に、潜在する肺静脈閉塞症 (PVOD) の顕性化による肺うっ血発症と関連する因子を検討した。PH の 3 例が経過中に肺うっ血を発症し、肺拡散能の年間変化量および経過中の最低値と関連した。肺拡散能の経時的評価が PVOD 発症予測に有用である。

○16. 強皮症関連 PH の血行動態と予後に関する考察

牧 尚孝¹、波多野将²、皆月 隼¹、吉崎 歩³、浅野善英³、佐藤伸一³ (¹東京大循環器内科、²東京大重症心不全治療開発講座、³東京大皮膚科)

肺高血圧症 (PH) 治療薬により PH の予後は大幅に改善したが、強皮症関連 PH の予後は未だ不良である。今回我々は、当院で 2004 年 7 月から 2013 年 8 月までに右心カテーテル検査で評価した膠原病性 PH46 名 (強皮症関連 PH27 名) を対象とし、2016 年 8 月 31 日時点の転機と予後に関与する血行動態、呼吸機能および血液検査に関する因子の抽出を行った。PH 治療薬の強皮症 PH の予後への寄与を含めて考察する。

○17. DETECT アルゴリズムによる全身性強皮症 (SSc) に合併する肺動脈性肺高血圧症 (PAH) のスクリーニング ~当施設での validation

安岡秀剛¹、白井悠一郎²、竹内 勤¹、桑名正隆^{1, 2} (¹慶應義塾大リウマチ内科、²日本医大アレルギー膠原病内科)

DETECT は SSc 患者において PAH 合併例を早期発見し、右心カテーテル検査 (RHC) に進める判断をする上で、感度の優れたアルゴリズムとされる。当施設症例で RHC を行った 140 例を対象とし、履歴的にその有効性を検証した。この結果、感度 100%、特異度 41% でアルゴリズムの有効性が確認されたが、アルゴリズムで RHC 不要とされた症例が、後に PAH と診断されたケースがあり留意すべきと考えられた。

○18. 肺高血圧症を合併した全身性強皮症の臨床的特徴

藤原千紗子、茂木精一郎、関口明子、石川 治 (群馬大皮膚科)

強皮症患者 223 例を対象に肺高血圧症 (PH) を合併した症例 (15 例、6.7%) の臨床的特徴について検討した。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を合併した症例は 10 例 (4.5%) であり、びまん型と限局型が 5 例ずつみられた。心肺疾患による 2 次性 PH は 5 例 (2.2%) みられた。PAH を合併した患者は、皮膚硬化が強く、肺線維症や手指潰瘍の合併が多いという特徴がみられた。これらの特徴は、強皮症患者における肺高血圧症のスクリーニングに役立つ可能性が示唆された。

○19. 日本人全身性強皮症患者における Nailfold videocapillaroscopy の有用性の検討

市村裕輝, 川口鎮司, 高木香恵, 樋口智昭, 栃本明子 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

Nailfold videocapillaroscopy (NVC)は、全身性強皮症(SSc)の診断・予後予測に有用であるが、日本人での検討は乏しい。そこで我々は日本人におけるSSc合併症との関連性を検討した。対象は膠原病患者105名(内、SSc37名)とした。SSc例では高頻度に異常血管を認め、血管本数も減少していた。日本人でもNVCはSSc評価の有用なツールとなる可能性が考えられる。

XI. 一般演題 (V) (16:20~17:10)

座長：田中住明 (北里大膠原病・感染内科)

浅野善英 (東京大皮膚科)

○20. 使い捨てカイロを用いた手関節加温によるレイノー症状対策

嶋 良仁¹、木本修司²、熊ノ郷淳¹ (¹大阪大呼吸器・免疫アレルギー内科、²桐灰化学株式会社開発部研究開発課)

レイノー現象は全身性強皮症に頻出する症状である。手指を覆わずに本症状を緩和できれば、日常作業への影響が小さく好都合である。そこでwrist部加温で本症状を軽減できないか検討した。10名の患者に桐灰化学社製「巻きポカ」手首用を合計14日間装着し、レイノー症状スコアと出現部位を日記形式で記録いただいた。レイノー症状スコア、出現部位数ともに使用週間で低く、wristの加温はレイノー症状に有効と思われた。

○21. 胃前庭部毛細血管拡張症(GAVE)を合併した全身性強皮症患者の臨床的特徴
中尾将治、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦 (金沢大皮膚分子病態学)

胃前庭部毛細血管拡張症(GAVE)は全身性強皮症の合併症の一つであり、慢性貧血の原因となりうる。初診時に上部消化管内視鏡検査で精査された全身性強皮症患者272例中、19例(7%)にGAVEの合併を認めた。GAVE合併例は非合併例と比較して、抗RNAPⅢ抗体陽性例が多く(42.1% vs 9.5%)、びまん皮膚硬化型の割合が高かった(84.2% vs 39.5%)。貧血はGAVE合併例の21%に認められた。

○22. 全身性強皮症の抗核抗体別にみたリハビリテーション

麦井直樹¹、澤田幸恵²、染矢富士子³、松下貴史⁴、濱口儒人⁴、竹原和彦⁴

(¹金沢大附属病院リハビリ、²池田リハビリテーション病院、³金沢大リハビリ科、⁴金沢大皮膚分子病態学)

SSc の抗核抗体別の障害像やリハについての報告はない。抗 Topo1 抗体、抗 RNAP 抗体、抗 U3RNP 抗体、抗セントロメア抗体陽性の 259 例を対象に、臨床所見、ROM 制限等の問題点、リハ内容を調査した。手指 ROM は抗 Topo1 抗体、抗 RNAP 抗体において低下がみられた。間質性肺炎も抗 Topo1 抗体、抗 RNAP 抗体で半数以上に認められた。リハは、抗 Topo1 抗体、抗 RNAP 抗体において皮膚硬化による ROM 制限に対して行われた。

○23. 抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性全身性強皮症腎クリーゼに対してボセンタンが有効と考えられた 1 例

小寺雅也、田中義人、鶴見由季、河村実穂、稲坂 優、伊藤有美（地域医療機能推進機構中京病院皮膚科）

48 歳時、mRSS 33 点、抗 RNAP 抗体陽性より dcSSc と診断。皮膚硬化は PSL で改善し漸減。51 歳時に急激な血圧上昇を認め、腎クリーゼと判断し、ACE-I 開始。以後、血圧は安定するも軽度血清 Cr の上昇があり、ACE-I 継続。58 歳時、再び血圧上昇し、Ca-blocker 併用で降圧は可能であったが、急速に Cr が上昇。ボセンタン併用し、Cr の上昇は止まり、さらなる腎不全の進行は阻止された。

24. プロスタグランジン E1 持続動脈注入療法が有効であったびまん皮膚硬化型全身性強皮症に合併した左上肢末梢動脈閉塞症の 1 例

沼田茂樹¹、岩田洋平¹、小林昌義²、佐藤俊充²、杉浦一充¹（¹藤田保健衛生大皮膚科、²藤田保健衛生大心血管外科）

38 歳男性。20 年前に抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性のびまん皮膚硬化型全身性強皮症を発症。8 週前より左手の腫脹・疼痛があり造影 CT で上肢末梢動脈閉塞と診断。プロスタグランジン E1 の静注療法は無効であったが、持続動脈注入療法を 2 クール施行したところ著効を示し、有効な治療選択肢の一つになりうると考えた。血清 adrenomedullin, endothelin-1 値の経時的な推移を含めて報告する。

XII. クロージング・リマーク (17:10~17:15)

近藤啓文 (北里研究所メディカルセンター)

懇親会 17:30~

発表に関するご案内

発表はすべてPCを用いて行って頂きます。発表者は下記の注意事項をよく読んでスライドを作成して下さい。遵守して頂けない場合は動作保証出来ない場合がありますので、ご了承下さい。ご不明な点は金沢大学皮膚科強皮症研究会議事務局までお問い合わせ下さい。

- ・ 会場に用意するOSはWindows 8とMac OS 10.6です。発表データの送付または持参時に使用されるOSとそのバージョンをお知らせ下さい。
- ・ 文字フォントはOSに設定されている標準的なフォントをご使用下さい。
- ・ アプリケーションはPower Pointのみです。**会場にはWin版2013,Mac版2011を用意します。**スライド作成に利用する**Power Pointのバージョンが異なる場合には、動作保証できません。**あらかじめ、Win版2013やMac版2011で開けるかどうかご確認下さい。
- ・ Power Pointの「用紙設定」は「画面に合わせる」モードを選んで下さい。画面は横長のみとして下さい。
- ・ ファイルの大きさは20メガバイト以内でお願いします。重い画像を貼り付けた場合、次のスライドへの移行が遅くなるので、注意して下さい。
- ・ 文字化けを防ぐため、使用可能フォントをPower Point 備え付けのフォントのみに限定させて頂きます。
- ・ 発表の60分前までには受付で、受付用PC（WinまたはMac）にコピーして動作確認して下さい。
- ・ データはCD-RとUSBメモリ両方でご持参下さい。（いずれか一方で読み込みに失敗した場合の予備です）。この際、Power Pointのファイルに加えて、念のため、貼り付けた画像等も別ファイルでCD-RあるいはUSBメモリに保存してご持参下さい。またあらかじめ、ウイルスチェックを実施して下さい。フロッピーディスクやMOなど他のデバイスは受け付けていませんので、ご注意下さい。
- ・ **ACRレポート、ワークショップ(I)の演題の発表者の方は**大変お手数ですが、1/10(火)までにEメール(scleroderma@med.kanazawa-u.ac.jp)あるいはCD-R（金沢大学皮膚科強皮症研究会議事務局宛）で発表データをお送り下さい。念のため、当日もファイルを持参いただくようお願いいたします。
- ・ 過度のアニメーションや動画の使用はお控え下さい。音声はご使用になれません。
- ・ 発表後のデータは、責任を持って消去します。
- ・ PCの調子により、発表順が入れ替わることがありますのでご承知おき下さい。